

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.09.017

论著·临床研究

肝窦阻塞综合征 12 例临床分析

陈宇丽 罗建明

(广西医科大学第一附属医院儿科, 广西南宁 530021)

[摘要] **目的** 总结肝窦阻塞综合征(SOS)的临床特点, 以提高对该病的认识。**方法** 回顾性分析 12 例 SOS 患儿的临床表现、实验室检查、影像学表现、治疗及预后等情况。**结果** 12 例患儿中, 8 例患儿原发病为白血病, 4 例为造血干细胞移植患儿。临床表现主要有腹胀(4 例)、肝肿大伴触痛(9 例)、脾大(6 例)、体重增加(10 例)。12 例患儿均有不同程度的肝损害; 凝血功能检测中活化部分凝血活酶时间延长 7 例; 7 例患儿行血 D-二聚体检查, 其中 4 例升高。血常规检测中, 4 例白细胞、粒细胞均降低; 9 例有不同程度的血小板降低。8 例患儿行彩色多普勒超声检查, 可见弥漫性肝肿大、实质非均质改变, 肝静脉变细、显示不清或胸腹水、脾大。2 例行肝活检, 示肝窦内细胞浸润或肝窦扩张。治疗以对症支持为主, 均预后良好。**结论** 白血病及干细胞移植患儿治疗后如果发生肝肿大、体重突然增加、肝功能异常、凝血功能异常等表现, 需警惕 SOS 的发生。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(9): 971-974]

[关键词] 肝窦阻塞综合征; 化疗; 白血病; 造血干细胞移植; 儿童

Clinical features of sinusoidal obstruction syndrome: report of 12 cases

CHEN Yu-Li, LUO Jian-Ming. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China (Luo J-M, Email: jmluo@aliyun.com)

Abstract: Objective To summarize the clinical features of sinusoidal obstruction syndrome (SOS) and to improve the understanding of this disease. **Methods** A retrospective study was performed on the clinical data of 12 children with SOS including clinical manifestations, laboratory results, imaging findings, treatment, and prognosis. **Results** Of the 12 cases, 8 were secondary to acute lymphoblastic leukemia, and 4 had undergone hematopoietic stem cell transplantation. Manifestations mainly included abdominal distention (4 cases), hepatomegaly with tenderness (9 cases), splenomegaly (6 cases), and weight increase (10 cases). Biochemical tests revealed varying degrees of liver damage in all cases. In the coagulation function test, the activated partial thromboplastin time (APTT) was prolonged in 7 cases. Out of the 7 patients who underwent serum D-dimer test, 4 showed elevated serum level of D-dimer. In routine blood tests, 4 cases showed decreases in both white blood cells and neutrophils. In addition, varying degrees of thrombocytopenia were observed in 9 cases. Eight patients were subjected to color Doppler ultrasound examination, and diffuse hepatomegaly, inhomogeneous liver parenchyma, unclear or thinner hepatic veins, hydrothorax/ascites, or splenomegaly was observed. Sinusoidal dilatation or hepatic cell infiltration was observed in 2 patients who underwent liver biopsy. Treatments were basically symptomatic and supportive therapies, and the prognosis was good in all patients. **Conclusions** SOS should be considered in children who present with hepatomegaly, sudden weight gain, liver dysfunction and coagulation dysfunction after they have received chemotherapy for leukemia and hematopoietic stem cell transplantation.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(9): 971-974]

Key words: Sinusoidal obstruction syndrome; Chemotherapy; Leukemia; Hematopoietic stem cell transplantation; Child

[收稿日期] 2015-05-18; **[接受日期]** 2015-07-13

[作者简介] 陈宇丽, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 罗建明, 男, 主任医师。

肝窦阻塞综合征 (sinusoidal obstruction syndrome, SOS) 是肝窦内皮细胞及中央静脉等肝内小静脉内皮细胞受损导致肝窦流出道受阻, 从而引起的肝内窦性门脉高压症, 是白血病和干细胞移植患者治疗后的一种并发症, 临床上较少见。其发病机制尚不清楚, 临床表现缺乏特异性, 易造成误诊、误治^[1]。本研究回顾性分析 12 例 SOS 患儿的临床资料, 总结分析 SOS 的特点, 并结合文献复习, 以提高临床对该病的诊治水平。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2012 年 8 月至 2014 年 6 月我院住院治疗的 12 例 SOS 患儿的临床资料。12 例 SOS 患儿中, 男 7 例, 女 5 例; 年龄 3 岁 2 个月至 12 岁, 平均 5.88 岁。

1.2 诊断标准

SOS 的诊断标准参照文献^[1-2], 包括以下 2~3 项即可诊断: (1) 高胆红素血症 [血清总胆红素 $>34.2 \mu\text{mol/L}$ (2 mg/dL)] ; (2) 肝肿大或右上腹痛; (3) 由于体液潴留引起的体重增加 ($>2\%$ 基础体重)。并排除布加综合征、肝硬化、急性移植物抗宿主病 (aGVHD)、心源性肝损害、病毒性肝炎等其他引起黄疸和体重增加的疾病。

1.3 方法

回顾性分析 12 例患儿的起病情况、临床表现、实验室检查及影像学表现、治疗结果及预后情况等。

2 结果

2.1 起病情况

8 例患儿原发病为急性淋巴细胞白血病 (ALL), SOS 最早发生在第 4 次大剂量甲氨蝶呤 (HDMTX) 化疗时, 最晚发生在第 3 年末维持治疗阶段, 多发生于维持治疗方案化疗期间, 均有使用 6-巯嘌呤 (6-TG) 史; 4 例为异基因造血干细胞移植患儿, 使用白消安 / 环磷酰胺 (BU/CY) 预处理方案, SOS 出现在移植后 4~10 d。

2.2 临床表现

腹胀 4 例, 肝区疼痛 2 例, 发热 2 例, 体格

检查发现腹水征 2 例, 肝肿大伴触痛 9 例, 脾大 6 例, 浮肿 1 例, 体重增加 10 例。

2.3 实验室检查

12 例患儿均有不同程度的肝损害 (表 1), 转氨酶多数轻度升高, 天门冬氨酸氨基转移酶 / 丙氨酸氨基转移酶比值 >1 有 4 例; 胆红素以轻、中度升高为主; 总蛋白降低 11 例, 白蛋白降低 8 例。凝血功能检测中活化部分凝血活酶时间 (APTT) 延长 7 例, 凝血酶原时间 (PT)、纤维蛋白原 (Fib) 基本正常。有 7 例患儿行血 D-二聚体 (D-D) 检查, 其中 4 例升高。血常规检测中, 4 例白细胞、粒细胞均降低, 9 例有不同程度的血小板降低 (表 2)。

表 1 肝损害分级 (例)

指标	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级
丙氨酸氨基转移酶	5	2	4	1	0
天门冬氨酸氨基转移酶	4	6	0	2	0
谷氨酰转氨酶	4	5	3	0	0
总胆红素	4	3	3	2	0
血清白蛋白	4	8	0	0	0

注: 分级标准参考美国国家癌症研究所 (NCI) 的不良事件的通用术语标准 (4.03 版)^[3]。0 级: 正常; 1 级: 轻度损害; 2 级: 中度损害; 3 级: 重度损害但没有直接危及生命; 4 级: 危及生命。

表 2 12 例患儿凝血功能及血常规检测结果

病例	APTT (s)	D-D (ng/mL)	WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	Neu ($\times 10^9/\text{L}$)	Plt ($\times 10^9/\text{L}$)
1	30.8	—	8.90	7.41	34.8
2	27.4	550	4.70	1.90	57.0
3	40.9	3298	8.88	6.91	67.6
4	35.1	—	11.90	3.40	544.0
5	35.4	—	2.90	1.80	102.0
6	44.4	149	5.33	3.07	225.1
7	40.8	6213	6.10	5.10	12.0
8	40.5	388	5.40	3.40	84.0
9	40.1	608	0.07	0.02	17.6
10	45.3	150	0.21	0.15	89.3
11	47.7	—	0.30	0.26	3.0
12	33.4	—	0.13	0.08	10.0

注: APTT: 活化部分凝血活酶时间 (参考值 23~40 s); D-D: D-二聚体 (参考值 0~450 ng/mL); WBC: 白细胞计数 [参考值 ($8\sim10$) $\times 10^9/\text{L}$]; Neu: 中性粒细胞绝对值 ($<1.5 \times 10^9/\text{L}$ 为粒细胞减少, $<0.5 \times 10^9/\text{L}$ 为粒细胞缺乏); Plt: 血小板计数 [参考值 ($100\sim300$) $\times 10^9/\text{L}$]。"—" 代表未查。

2.4 影像学特点

8例患儿行彩色多普勒超声检查,均可见弥漫性肝肿大,肝脏实质回声增粗、增强,分布不均;7例脾肿大;2例胆囊壁水肿增厚,3例腹水;3例肝静脉变细,1例显示不清,1例彩色多普勒血流显像中肝静脉血流不显示。

4例行CT检查,均表现有肝脾大,2例肝内静脉未见显影,2例显示不清,1例门静脉分支走行僵硬、管腔扩张,胸水、腹水各2例,肝尾叶钙化、盆腔积液各1例。

2.5 病理学检查

2例行肝活检病理检查,1例示显微镜下见肝小叶结构存在、完整,细胞轻度肿胀、颗粒变性,无坏死区,肝窦内明显异型细胞浸润;另1例病理检查示肝组织局部肝窦扩张、肝细胞索萎缩,其余肝细胞水肿。8例原发病为白血病的患儿行骨髓细胞学检查,均提示完全缓解,未见复发。

2.6 治疗及预后

12例患儿均予内科治疗,主要是护肝利胆降酶(如还原型谷胱甘肽、复方甘草酸苷、葡醛内酯等)、抗凝及改善微循环(低分子肝素、前列地尔)、利尿、维持水电解质酸碱平衡、补充白蛋白等对症治疗。所有病例治疗后均好转。

3 讨论

SOS是一种因肝窦内皮细胞损伤导致肝窦纤维闭塞为特征的疾病,本质上属于肝血管病。目前认为该病的主要病因有:(1)服用含有吡咯烷生物碱的植物或中草药,如Gao等^[4]报道服用中草药如“土三七”引起SOS,亦有报告含砷的中药制剂可能引起SOS^[5]。(2)肿瘤化学药物以及免疫抑制剂的应用。在白血病患者中,国内有学者报道与6-TG的使用有关^[6];而出现在造血干细胞移植过程中的SOS,有研究指出异基因移植及接受BU/CY预处理方案是SOS的危险因素^[7-8]。本研究中白血病患者8例,均有使用6-TG史;4例干细胞移植患者,预处理采用BU/CY方案,与文献报道相符^[6-8]。

SOS临床分型有急性、亚急性、慢性3种。急性型临床表现主要有肝肿大、上腹疼痛、黄疸及腹水、肝功能异常;亚急性或慢性则表现为不

明原因的肝脾肿大、肝功能正常或轻微异常^[9]。本研究收集的12例SOS患儿,8例急性起病(白血病、干细胞移植各4例),其临床表现较典型,可及时发现并处理;4例为亚急性或慢性表现(白血病患者),起病过程隐匿,在门诊复诊过程中检查发现有肝大、肝功能异常,需结合影像学等检查诊断。

影像学检查对于肝血管性疾病具有辅助诊断和鉴别诊断价值。影像学检查如超声、CT对诊断SOS有重要作用,并可在治疗过程中反复监测各征象的变化转归,指导临床治疗。SOS血管超声特征为肝窦前的血管显示良好,肝窦后的血管(肝静脉)变细、肝静脉周围带状肝回声减低、血流减慢(不严重时),或显示不清、血流消失(严重时)^[10]。CT特征性表现为肝脏密度不均匀性下降,斑片状/地图状强化,门静脉周围有“晕轮”征等^[11];本研究中8例患儿血管超声检查、4例CT检查均符合上述特征性表现。部分病例随访中定期复查肝脏超声,提示原有病变渐消失,恢复正常形态,提示预后较好。相比CT扫描而言,超声检查能较敏感地显示肝静脉大小及肝内血流动力学情况,无放射性且较为经济,对于已诊断的SOS的患者,可考虑采用超声检查随访。

肝脏病理组织学检查是诊断SOS的金标准^[12],急性期有肝窦阻塞和小静脉闭塞的典型表现,亚急性或慢性期可见中央静脉和小叶下静脉呈纤维素样静脉内膜炎,合并小叶中央纤维化。但白血病和移植患儿并发SOS时常存在凝血功能障碍,有出血风险,且病变初期病灶在肝内分布不均,活检结果存在变异性。对于中、重度SOS,当临床表现及影像学依据不充分时,方建议肝活检^[12],故现仍以临床诊断为主。

由于SOS临床上少见,易误诊其他可致门脉高压的疾病如布加综合征、肝硬化^[13]以及aGVHD、白血病复发。布加综合征常见于高凝状态、腹部恶性肿瘤或腹部创伤等,多伴有下腔静脉阻塞体征(如下肢浮肿、溃疡,侧腹壁及背部纵行静脉曲张等),病理上布加综合征常伴有肝静脉血栓形成或腔静脉内膜样改变,主要累及较大的肝静脉,影像学检查可见肝静脉、下腔静脉或右房内有阻塞,与SOS的肝静脉变细、显示不清等改变不同。肝硬化患者有慢性肝病史或肝损害史,

无下腔静脉阻塞表现,肝脏体积缩小,病理活检可见肝内假小叶形成,临床上需详细询问病史、完善嗜肝病毒、影像学等检查以鉴别。干细胞移植患者,需与 aGVHD 鉴别^[14]。aGVHD 亦有肝功能异常,但常常伴随皮疹或消化道症状(如腹泻),肝功能以胆红素、碱性磷酸酶升高较显著,转氨酶轻度升高,肝活检可见内皮炎、汇管区淋巴细胞浸润、胆管周围炎、胆管破坏。此外,对于不明原因的肝肿大的白血病患者,尤其亚急性或慢性起病的 SOS 患儿,易误为白血病复发,从而导致部分 SOS 患者漏诊。

根据病情轻重, SOS 可分为 3 种类型^[2]: 轻型符合 SOS 标准,病情较轻,无需治疗,为自限过程;中型有明确的肝功能损害,需要对体液潴留、肝肿大进行治疗,可完全恢复;重型多导致死亡或恢复期长于 100 d。SOS 的治疗无特异性,主要是对症支持治疗^[15]。早期应用抗凝药物治疗是影响预后的重要因素之一。常用的抗凝药有:低分子肝素、前列地尔、抗凝血酶Ⅲ等。本研究急性期患者中,一旦诊断,及时应用抗凝药物,辅以护肝、利尿、成分输血、补充白蛋白、维持水电解质平衡等处理,均取得良好的治疗效果。本组病例预后与文献中提及的 SOS 病死率高^[16]不同,原因考虑为:近年来关于化疗引起的 SOS 报道增多,对该病认识加强,能在疾病早期及时诊断,减少 SOS 发展为重型的机会;此外,所收集病例临床符合 SOS 的诊断标准,肝损害多为轻中度,病情以轻中型为主,故经对症治疗后预后均较好。国外文献报道去纤苷为目前预防和治疗 SOS 效果确切的药物^[17],在我国应用较少,有待更多的临床研究。

总之, SOS 作为一种临床上少见的肝血管疾病,容易漏诊、误诊,对于使用 6-TG 的白血病患者及采用 BU/CY 方案预处理的干细胞移植患者,应密切观察其临床表现、血常规、肝功能及凝血功能等理化指标,对于有肝肿大、体重突然增加、肝功能异常等表现的患者,需警惕 SOS 的发生,可结合腹部超声、CT 等影像学检查,并排除相关疾病,争取早期诊断、治疗。可采用超声检查随访,轻中型 SOS 预后较好。对于急性期患者,治疗应积极、及时,对于亚急性和慢性 SOS,不要误为血液病复发。

[参考文献]

- [1] DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver[J]. *Hepatology*, 2009, 49(5): 1729-1764.
- [2] McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a Cohort study of 355 patients[J]. *Ann Intern Med*, 1993, 118(4): 255-267.
- [3] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03[DB/OL] (June 14, 2010). http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
- [4] Gao H, Li N, Wang JY, et al. Definitive diagnosis of hepatic sinusoidal obstruction syndrome induced by pyrrolizidine alkaloids[J]. *J Digest Diseases*, 2012, 13(1): 33-39.
- [5] 梁鹏, 彭韶, 白松婷. 儿童肝小静脉闭塞症 1 例报告[J]. *中国当代儿科杂志*, 2010, 12(4): 308-309.
- [6] 茅君卿, 赵芬英, 宋华, 等. 疏鸟嘌呤致肝窦阻塞综合征 2 例报告[J]. *中国当代儿科杂志*, 2013, 15(9): 788-790.
- [7] Rezvani AR, McCune JS, Storer BE, et al. Cyclophosphamide followed by intravenous targeted busulfan for allogeneic hematopoietic cell transplantation: pharmacokinetics and clinical outcomes[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(7): 1033-1039.
- [8] Pai RK, van Besien K, Hart J, et al. Clinicopathologic features of late-onset veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after high dose intravenous busulfan and hematopoietic cell transplant[J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(8): 1552-1557.
- [9] 梁扩寰. 肝脏病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 1111-1115.
- [10] 蒋天安, 翁慧芳, 敖建阳, 等. 超声影像对肝窦阻塞综合征的诊断价值[J]. *中国超声医学杂志*, 2008, 24(10): 951-955.
- [11] Zhou H, Wang YX, Lou Y, et al. Hepatic sinusoidal obstruction syndrome caused by herbal medicine: CT and MRI features[J]. *Korean J Radiol*, 2014, 15(2): 218-225.
- [12] Plessier A, Rautou PE, Valla DC. Management of hepatic vascular diseases[J]. *J Hepatol*, 2012, 56(1): S25-S38.
- [13] Mukund A, Gamanagatti S. Imaging and interventions in Budd-Chiari syndrome[J]. *World J Radiol*, 2011, 3(7): 169-177.
- [14] Norvell JP. Liver disease after hematopoietic cell transplantation in adults[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2015, 29(1): 8-15.
- [15] Strauss E, Valla D. Non-cirrhotic portal hypertension--concept, diagnosis and clinical management[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2014, 38(5): 564-569.
- [16] Maximova N, Ferrara G, Minute M, et al. Experience from a single paediatric transplant centre with identification of some protective and risk factors concerning the development of hepatic veno-occlusive disease in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplant[J]. *Int J Hematol*, 2014, 99(6): 766-772.
- [17] Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation[J]. *Br J Haematol*, 2013, 163(4): 444-457.

(本文编辑: 邓芳明)